FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

958

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ADELE Claudine, Paule, née COIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 8 Mai 1938, à Paris (XIV^e^)

Présentée et soutenue publiquement le

ACTION FAVORABLE DES DOSES ÉLEVÉES DE SULFONE-MÈRE ET DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES SUR LE DÉLAI DE BLANCHIMENT CLINIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE DES LÈPRES LÉPROMATEUSES.

Président : Mr. F.-.P MERKLEN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6^e^)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ADELE Claudine, Paule, née COIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 8 Mai 1938, à Paris (XIVe)

Présentée et soutenue publiquement le

ACTION FAVORABLE DES DOSES ÉLEVÉES DE SULFONE-MÈRE ET DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES SUR LE DÉLAI DE BLANCHIMENT CLINIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE DES LÈPRES LÉPROMATEUSES.

Président : Mr. F.-.P MERKLEN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel ..... BOURLIERE (F.)
- - - - ..... HARTMANN (L.)
Biophysique médicale ..... BUGNARD (L.)
- - ..... DJOURNO (A.)
- - ..... DOGNON (A.)
- à titre personnel ..... KELLERSHOHN (L.)
- - - ..... GOUGEROT (L.)
- - - ..... ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale ..... MATHE (G.)
Génétique fondamentale ..... LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie ..... COUJARD (R.)
- - ..... TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel ..... RACADOT (J.)
Microbiologie ..... FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie ..... TOURNIER (P.)
- à titre personnel ..... BARBIER (P.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel ..... LOEPER (J.)
Pharmacologie ..... BOISSIER (J.-R.)
- ..... LECHAT (P.)
Physiologie ..... BARGETON (D.)
- ..... MALMEJAC (J.)
- ..... PARROT (J.)
- à titre personnel ..... DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports ..... SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MÉDECINE

Biologie médicale ..... FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..... COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive ..... BOYER (J.)
Médecine du Travail ..... DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie ..... DEROBERT (L.)
Pathologie exotique ..... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale ..... BUGE (A.)
- - ..... BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale ..... CORNET (A.)
- - ..... HOUSSET (E.)
- - ..... LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel ..... AZERAD (E.)
- - - ..... BOUR (H.)
- - - ..... BROCARD (H.)
- - - ..... CAROLI (J.)
- - - ..... FACQUET (J.)
- - - ..... LAMBLING (A.)
- - - ..... LAUNAY (Cl.)
- - - ..... PAYET (M.)
- - - ..... PERRAULT (M.)
- - - ..... SIGUIER (F.)
- - - ..... WORMS (R.)
- - - ..... BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales ..... MAURICE (P.)
Thérapeutique ..... LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée ..... MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
- - (Broussais) ..... SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
- à titre personnel ..... BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie) ..... PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)
- à titre personnel ..... LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang ..... ANDRÉ (R.)
à titre personnel (hématol.) ..... BOUSSER (J.)
- - - - ..... DREYFUS (B.)
- - - - .....

Cliniques médicales (Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)
(- ..... CONTE (M.)
(- ..... KOURILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales (Antoine-Chantin) ..... DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel ..... GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
- à titre personnel ..... RICHET (G.)
- - - ..... CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades) ..... ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... BRISSAUD (H.)
- à titre personnel ..... LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
- à titre personnel ..... POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
- à titre personnel ..... KREIS (B.)
- - - ..... MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A.)
Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M.)
- ..... LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
- à titre personnel ..... FISCHGOLD (H.)
- - - ..... TUBIANA (M.)
- - - ..... CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal) GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
- - ..... KUSS (R.)
- - ..... N...
- à titre personnel ..... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
- à titre personnel ..... BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales .....
(Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

	MM.
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	(CECCAL (P.) (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.) (PELLERIN (P.)
Physiologie	(DURAND (J.) (GIRARD (Fr.) (HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DETACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine) ... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... Mme CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur F.-P. MERKLEN

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a inspiré cette thèse et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur R. DEGOS

Professeur de Clinique des Maladies cutanées
et syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance,

En témoignage de son enseignement.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

Monsieur le Docteur FRILEUX

Monsieur le Professeur LEREBOULLET

Monsieur le Professeur TARDIEU

Monsieur le Docteur DEPIERRE

Monsieur le Docteur SENECHAL

Monsieur le Docteur BOLGERT

ACTION FAVORABLE DES DOSES ELEVEES DE SULFONE-MERE ET DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES SUR LE DELAI DE BLANCHIMENT CLINIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES LEPRES LEPROMATEUSES

= I =

P L A N

I - PLAN

II - INTRODUCTION

III - MATERIEL D'ETUDE

IV - ANALYSE DES RESULTATS :

- Tableau clinique.
- Tableau biologique.
- Blanchiment clinique.
- Négativation bactériologique.
- Evolution.

V - DISCUSSION :

- Valeur des résultats obtenus.
- Critères de blanchiment.
- Traitements employés.
- Comparaisons avec d'autres travaux.
- Complications en cours de traitement.

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

= II =

INTRODUCTION

Nous étudierons les délais de blanchiment clinique et de négativation bactériologique de lèpres de forme lépromateuse.

Il nous a paru important, dans ce cas, de préciser la thérapeutique qui permettra au malade de n'être plus contagieux dans les délais les plus brefs.

En effet, la négativation rapide est à la fois importante, du point de vue épidémiologique, mais aussi pour le confort du malade, sur le plan physique et sur le plan psychologique (retour à la vie familiale, reprise d'un travail ...).

Que ce délai soit le plus court possible est donc un but essentiel à atteindre.

Pour cela, nous avons essayé d'isoler, par comparaison entre l'évolution de plusieurs groupes de malades : les médicaments, leurs doses et leurs associations qui, parmi les différents traitements prescrits, nous ont paru être les plus rapidement efficaces.

Il importe pour cela d'évaluer la notion d'"efficacité" : en effet, outre les diverses médications utilisées ces dernières années et leurs valeurs relatives, la dose utilisée a son importance: car si des doses trop basses risquent à long terme d'entraîner une accoutumance, des doses trop fortes risquent d'être davantage réactogènes.

= III =

MATERIEL D'ETUDE

Les cas suivis dans le Service durant ces vingt dernières années peuvent se classer en :

- Malades déjà traités avant de consulter dans le service, certains étant déjà négativés sur le plan bactériologique et en voie de blanchiment clinique; d'autres, au contraire, avaient encore une bactériologie positive et des signes cliniques plus ou moins importants.

- Malades dépistés dans le Service et qui se sont négativés ou sont en voie de négativation.

Les tableaux suivants schématisent (TABLEAUX 1, 2, 3) :

- le sexe du malade,

- sa race,

- l'âge du malade lorsqu'il a été vu dans le Service la première fois,

- le pays d'endémie,

- l'ancienneté de la maladie,

- l'existence d'un traitement antérieur,

- la sévérité de l'atteinte,

- enfin l'existence ou non d'autres facteurs pathologiques.

o

o o

TABLEAU N° 1
****

NOM	N°	SEXE	RACE	AGE	PAYS D'ENDEMIE	ANCIENNETE	TRAITEMENT ANTERIEUR	SEVERITE	AUTRES ATT.
LAP.	1	M	NB	30	GUADELOUPE	18 ans	+	++	0
BRI.	2	F	B	29	TAHITI	4 ans	+	++	0
GRE.	3	M	B	?	?	5 ans	+	++	0
GUE.	4	M	B	62	GABON	2 ans	+	++	0
SER.	5	F	NB	30	MARTINIQUE	14 ans	+	+++	0
HOH.	6	M	NJ	21	MARTINIQUE	4 ans	+	++	9
ADD.	7	M	N	55	RCA	12 ans	+	+	0
COM.	8	M	NB	25	GUADELOUPE	7 ans	+	+	0
LAB.	9	M	B	57	INDOCHINE	29 ans	+	+	0
SAB.	10	F	B	22	ESPAGNE	3 ans	+	++	0
TOV.	11	M	J	49	INDOCHINE	3 ans	+	+	9
MER.	12	M	B	56	AOF + INDO.	1 an	+	+	0
BUL.	13	M	B	57	?	2 ans	+	++	0

TABLEAU Nº 2
****

ALC.	14	M	B	34	ESPAGNE	6 mois	+	++	0
GLA.	15	M	NB	26	GUADELOUPE	16 ans	+	+	0
COS.	16	M	B	43	CONGO+BRESIL	6 ans	+	++	0
HIR.	17	M	NB	30	GUADELOUPE	10 ans	+	++	0
JAC.	18	M	NB	44	MARTINIQUE	1 an	+	++	0
JUS.	19	M	J	31	INDOCHINE	9 ans	+	++	0
LAC.	20	M	B	26	INDOCHINE	4 ans	+	++	Paludisme
ABO.	21	M	NB	21	GUADELOUPE	7 ans	+	+	0
SOF.	22	M	B	21	INDES	2 ans	+	+	0
BER.	23	M	B	54	GUYANE	2 ans	+	+++	0
BER.	24	F	J	38	INDOCHINE	12 ans	+	+	0
BIS.	25	F	NB	19	GUADELOUPE	2 ans	+	++	0
HAM.	26	M	N	30	COTE-D'IVOIRE	6 ans	+	++	0
KEC.	27	M	B	30	ALGERIE	1 an	+	++	0
MEL.	28	F	NB	12	GUADELOUPE	4 ans	+	+++	0
NGU.	29	M	J	33	INDOCHINE	11 ans	+	++	0
PUV.	30	F	B	26	FRANCE	14 ans	+	++	0
REG.	31	M	NB	6	MARTINIQUE	8 ans	+	+++	0
SIM.	32	M	NB	20	GUADELOUPE	8 ans	+	++	0
THI.	33	M	J	24	ANNAM	5 ans	+	++	0
DUR.	34	M	B	58	INDOCHINE	6 ans	+	++	0
BOI.	35	F	B	30	SOUDAN	6 ans	+	+++	0
ERI.	36	M	B	58	INDOCHINE	2 ans	+	+++	0
HAR.	37	M	B	21	SENEGAL	11 ans	+	+++	0

TABLEAU N° 3
****

BER.	38	M	B	32	COLONIES	10 mois	0	+	0
CAM.	39	F	NB	22	GUADELOUPE	2 ans	0	++	0
FRA.	40	M	NB	17	GUADELOUPE	4 mois	0	++	0
GAD.	41	M	B	53	SOMALIE	1 an	0	++	0
JAC.	42	M	NB	6	GUADELOUPE	?	0	+	0
LAP.	43	M	NB	9	GUADELOUPE	?	0	++	0
MOU.	44	M	B	35	MADAGASCAR	?	0	+	0
OST.	45	M	J	22	VIET-NAM	1 an	0	+++	0
PIR.	46	M	B	28	PORTUGAL	?	0	++	0
TOU.	47	F	NB	21	GUADELOUPE	6 mois	0	+++	Paludisme
MAR.	48	F	NB	24	MARTINIQUE	3 ans	0	+	0
NEG.	49	M	B	41	A.E.F.	4 ans	0	+++	Amibiose Paludisme
YAY.	50	M	B	38	COLONIES	8 ans	0	++	0
TOM.	51	M	B	32	INDOCHINE	?	0		
PIQ.	52	F	NB	26	MARTINIQUE	2 mois	0	++	0
PER.	53	F	B	20	PORTUGAL	2 mois	0	++	0
MAR.	54	M	NB	17	MARTINIQUE	4 ans	0	+	0
MAT.	55	F	NB	29	GUADELOUPE	1 an	0	++	0
DOU.	56	M	B	43	COLONIES	6 mois	0	++	Paludisme Amibiase
DOS.	57	M	B	23	PORTUGAL	1 an	0	++	0
AUF.	58	M	B	30	INDOCHINE	?	0	++	0
NOC.	59	F	NB	31	GUADELOUPE	6 mois	0	+++	♀

On voit sur ce tableau que, sur 59 malades lépromateux suivis dans le Service :

1°- 37 malades, soit la majorité, avaient déjà un traitement ;
2°- 22 malades ont eu leur traitement mis en route dans le Service.

Chez les gens déjà traités, la sévérité de l'atteinte était plus grande, chez les malades non encore négativés (1) que chez ceux qui étaient déjà négativés (2), chez les malades non encore traités (3), l'atteinte était dans l'ensemble moyenne.

	Atteinte faible	Atteinte moyenne	Atteinte importante
(1)	4	14	6
(2)	5	5	1
(3)	5	13	2

Mais il n'y a pas de relation entre la gravité de la maladie et son ancienneté, que ce soit chez les malades traités ou chez les malades non traités.

La contamination de nos malades a eu lieu dans les pays suivants :

PAYS	NOMBRE DE CAS
FRANCE	1
ANTILLES FRANCAISES : Guadeloupe	13
Martinique	7
AMERIQUE DU SUD	2
AFRIQUE	11
INDOCHINE	13
ESPAGNE	3
PORTUGAL	3
OCEANIE	1
INDES	1
Séjours dans différents pays d'endémie	3

La première constatation est qu'il s'agit, dans tous les cas sauf un, de cas importés ; et même pour

le seul cas autochtone, il semble que la contamination, bien que métropolitaine, soit due à la présence d'un cantonnement de soldats d'Extrême-Orient, proche du lieu où habitait l'enfant.

Il s'agit donc, chez nos malades :

- soit d'une contamination outre-mer, chez des Français d'origine métropolitaine ayant séjourné dans les anciens territoires coloniaux et revenus en France ;
- soit d'une contamination dans l'enfance chez de jeunes transplantés venus ensuite travailler en France (1).

Il s'établit une majorité de cas en provenance des Antilles françaises, qui se répartissent en :

13 cas pour la Guadeloupe,
7 cas pour la Martinique,

alors que nous n'avons que 10 cas venant d'Afrique (Gabon, R.C.A., Tchad, Somalie, Madagascar, Congo, Côte-d'Ivoire, Algérie). Ceci peut s'expliquer si on se rappelle que nous n'étudions ici que les formes lépromateuses et que l'Afrique, pays d'endémie ancienne et importante, développant une résistance naturelle, fait plus facilement une forme tuberculoïde (Si, au lieu d'étudier les formes lépromateuses, nous avions étudié les formes tuberculoïdes suivies dans le Service, nous aurions trouvé une majorité d'Africains). Donc ici, nous avons une prépondérance d'Antillais, car les Antilles ont été contaminées plus récemment.

Vient ensuite l'ancienne Indochine.

Un foyer européen important est retrouvé avec la Péninsule ibérique :

3 cas pour le Portugal,
3 cas pour l'Espagne.

Ceci s'explique par l'importation récente de main-d'oeuvre espagnole ou portugaise en France. On sait qu'au Portugal, la lutte contre la lèpre est un problème social.

On s'aperçoit également, d'après ces tableaux, en étudiant l'âge des malades, que les transplantés, qu'ils viennent des Antilles ou d'Afrique, sont des sujets dont la moyenne d'âge oscille autour de 20 ans, alors que les Blancs ont en moyenne plus de 35 ans et qu'il s'agit, soit d'anciens militaires ayant séjourné dans la brousse indochinoise, soit de "coloniaux", ayant fait de nombreux séjours en divers endroits et qui, souvent, sont des "polyparasités" (paludisme, amibiase).

Nous avons aussi quelques cas familiaux ; le plus souvent, il s'agit du père qui avait une forme typique ; l'examen systématique des autres membres de la famille révélait une forme passée inaperçue : un fils, dans les trois cas que nous suivrons ici.

= IV =

ANALYSE DES RESULTATS

TABLEAU Nº 4

MOT	Nº	ETENDUE	M.E	T.D	T.A	T.H.	L	S. sup.	Plaq.	Sup.	Prof.	Appo.	SPE	?	PLS	Griffe
LAP.	1	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	0
PRL.	2	++	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
GRE.	3	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+	0	+
GUE.	4	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0
SER.	5	++	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0
HOM.	6	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+
ADO.	7	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
CHA.	8	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	+	+	0
LAU.	9	+	+	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0
SAB.	10	++	+	0	0	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	0
TOV.	11	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
MER.	12	+	+	0	+	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0
BUL.	13	+	+	0	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+

TABLEAU N° 5
****

ALC.	14	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
GLA.	15	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0	
COS.	16	++	+	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	
HIR.	17	++	0	0	0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	
JAC.	18	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0	
JUS.	19	+	0	0	+	+	+	0	00	+	0	0	+	+	0	0	
LAC.	20	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0	
ARO.	21	+	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0	+	+	+	0	
SOF.	22	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
BER.	23	++	0	0	0	+	++	+	+	+	0	+	0	+	0	0	
BER.	24	+	+	0	0	+	+	0	0	0	0	0	+	+	0	00	
BIS.	25	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
HAM.	26	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0	
KEC.	27	+	+	0	0	00	+	0	0	+	0	0	0	+	0	0	
MEL.	28	+	+	0	0	0	0	0	0	0	00	0	+	+	0	0	
NGU.	29	++	0	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	0	
PUV.	30	++	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	
REG.	31	++	0	0	0	0	++	0	+	+	0	+	0	+	0	00	
SIM.	32	+	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0	
THI.	33	+	0	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	0	
DUR.	34	++	+	0	00	+	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
BOI.	35	+	+	0	0	0	+	0	+	+	0	0	0	+	0	0	
ERI.	36	++	+	0	0	0	00	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
HAR.	37	++	+				+	+	+	+			+	+		+	

TABLEAU Nº 6
****

NOM	Nº	ETENDUE	M.E	T.D	T.A	T.H	L	S. sup.	Plaq.	Sup.	Prof.	Amyo.	SPE	C	POS	Griffe
BER.	38	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0
CAM.	39	+	0	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	+	0	0
FRA.	40	+	+	0	+	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0
GAD.	41	++	+	0	0	+	+	0	0	+	0	0	+	0	0	0
JAC.	42	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LAP.	43	++	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	+	0
MOU.	44	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	0
OST.	45	++	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0
PIR.	46	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0
TOU.	47	++	+	0	0	+	+	+	0	0	0	0	0	+	+	0
MAR.	48	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MEG.	49	++	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	0	0	0
YAY.	50	+	+	0	0	0	0	0	+	+	0	+	0	+	0	0
TOM.	51															
PIU.	52	++	+	0	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0
PER.	53	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MAR.	54	+	+	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+	+	0	0
MAT.	55	+	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0	0	+	+	0
DOU.	56	+	+	0	0	0	+	+	+	0	0	0	0	+	0	0
DOS.	57	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AUF.	58	++	+	0	0	0	+	0	0	+	0	0	0	+	0	0
NOC.	59	++	+	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0

I - ANALYSE DES TABLEAUX CLINIQUES.

Dans ces tableaux, nous avons schématisé l'examen clinique de nos malades, lorsqu'ils ont consulté pour la première fois dans le Service.

Il s'agit là d'un bilan cutané et d'un bilan neurologique :

= Le bilan cutané comporte :

- une appréciation de l'étendue plus ou moins grande des lésions, évaluée par :
  - \+ peu étendu
  - ++ étendue moyenne
  - +++ très étendu, quasi généralisé.

- Puis, nous avons dissocié l'aspect des lésions cutanées en :
  - macules érythémateuses (M.E.)
  - taches dyschromiques (T.D.)
  - taches achromiques (T.A.)
  - taches hyperchromes (T.H.)
  - lépromes (L.).

Nous nous apercevons vite, en regardant ces tableaux, du polymorphisme extrême des lésions chez un même malade.

= Pour les signes neurologiques, nous dissocions :

- les signes sensitifs subjectifs, à type de paresthésies, de dysesthésies, de douleurs, souvent révélatrices de la maladie ;

- les troubles de la sensibilité objective :
  - soit au niveau des lésions,
  - soit prédominant aux extrémités ou dans le territoire d'un nerf, à type de simple anesthésie tactile,
  - soit, et plus évocatrice, une dissociation thermo-analgésique ;

- l'atteinte des nerfs se traduisant par des hypertrophies, se compliquant de griffe, de paralysie (steppage, paralysie faciale), d'amyotrophie.

= Parfois, déjà est atteint le stade des troubles trophiques :
ulcérations plus ou moins multiples,
mal perforant, ...

= Enfin, lésions ganglionnaires, prédominant dans les formes lépromateuses diffuses :
- lésions osseuses,
- lésions oculaires,
- lésions viscérales, que nous détaillerons plus loin dans l'évolution.

On se souviendra que nos malades sont divisés en trois grands groupes :

A)- Pour certains (TABLEAU 4), qui ont déjà reçu un traitement depuis plus ou moins longtemps et qui sont déjà négativés bactériologiquement, ils sont :

- soit en voie de blanchiment (7 cas),
- soit totalement blanchis sur le plan cutané (3 cas),
- soit en poussée évolutive ou réactionnelle (3 cas).

Cependant, au point de vue neurologique, le blanchiment n'est jamais total, et les séquelles sont le plus souvent à type :

- d'hypertrophie des troncs nerveux (4 cas), prédominant sur les cubitaux ;
- surtout, de troubles de la sensibilité (7 cas).

Certains présentaient des complications secondaires :

- à type d'adénopathies multiples (1 malade),
- oculaires (1 malade),
- ou trophiques (1 malade).

B)- Parmi ceux qui arrivent dans le Service avec une bactériologie encore positive, malgré un traitement (TABLEAU 5), prédominent les malades qui sont à ce moment-là en poussée évolutive, tant au point de vue cutané (10 cas) que du point de vue neurologique (9 cas).

11 malades sont en voie de régression ; prédominent alors les séquelles neurologiques (hypertrophie des cubitaux, troubles de la sensibilité thermo-analgésique).

3 seulement sont blanchis sur le plan cutané.

Par ailleurs, 4 malades présentent des adénopathies multiples et 2 des troubles oculaires.

C)- Pour ceux qui n'ont jamais encore été traités, on trouve (TABLEAU 6) :

- des malades n'ayant que des lésions cutanées et aucun trouble neurologique (4 cas) ;

- chez 2 malades, au contraire, l'attention a été attirée par des troubles sensitifs et c'est l'examen qui a révélé les lésions cutanées (2 malades).

- 10 malades consultent au décours d'une poussée évolutive. Il est à noter que ce sont ceux qui présenteront l'évolution la plus capricieuse (E.N.L. ou poussées évolutives).

- Enfin, d'autres présentent à la fois des lésions cutanées et des signes neurologiques (7 cas).

- Par ailleurs,
  2 malades ont des adénopathies multiples,
  1 autre a déjà un steppage,
  1 autre une paralysie faciale,
  1 autre des troubles oculaires.

o

o o

TABLEAU N° 7
****

NOM	N°	MN	FBO	FB lésion	IDT	F	M	Séro-Dg.	Histo.
LAP.	1	-	-						
BRI.	2								
GRE.	3	-	-	-					L.L.
GUE.	4	-	-	-				1/512	L.L.
BER.	5	-	-						L.L.
MOH.	6	-	-						L.L.
ADD.	7	-	-	-	-	±	-	1/128	L.L.
COM.	8	-	-					1/256	L.L.
LAB.	9	-	-		+	-	-	1/64	L.L.
SAB.	10		-	-	+	-			L.L.
TOV.	11	-	-	-	+	-	-	1/32	
MER.	12	-	-	-	+	±	-		L.L.
BUL.	13	-	-	-	+	-	-		L.L.

TABLEAU Nº 8
****

NOM	Nº	MN	FBO	FB lésion	IDT	F	M	séro-Dg.	Histo.
ALC.	14	+	+					1/1024	L.L.
GLA.	15	-	+	-					L.L.
COS.	16	±		+			-		
HIR.	17	-	+	+					
JAC.	18	-		+					L.L.
JUS.	19	-	+		+	+	-	1/128	
LAC.	20	+	+	+					
ABO.	21	-	+	+	-	-	-	1/256	L.L.
SOF.	22	+	+	+				1/512	L.L.
BER.	23	+	+	+		-	-		
BER.	24	-	+	+			-		L.L.
BIS.	25	+	+	+					
HAM.	26	-	-	+	-	+	?	1/1024	L.L.
KEC.	27	-	+		+	-	-		
MEL.	28	+	+	+	±	-	?		L.L.
NGU.	29	+	+						
PUV.	30	+	+	+					L.L.
REG.	31	+	+	+					L.L.
SIM.	32	+	+	+	+	-	-		L.L.
THI.	33	+	+	+					
DUR.	34	-	+	+			-		L.L.
BOI.	35	-	+	+				1/1024	
ERI.	36	+	+	+					L.L.
HAR.	37	-	+	+			-		L.L.

TABLEAU N° 9
****

NOM	N°	MN	FBC	FB lésion	IDT	F	M	Séro-Ag.	Histo.
BER.	38	+	+	+				1/1024	
CAM.	39	+	-		-	-			L.L.
FRA.	40	-	+				-	1/256	L.L.
GAD.	41	+							
JAC.	42	-	-		-	-	-		L.L.
LAP.	43	-	+	+	-	-		1/512	
MOU.	44	-	+	-				1/64	?
OST.	45	+	+	+	-	-	-		L.L.
PIR.	46	-	-	-	-	-	-	1/1024	L.L.
TOU.	47	-	+	+	-	-	-	1/1024	L.L.
MAR.	48	+	+	+	+-	-	-		L.L.
NEG.	49	+	+	+					L.L.
YAY.	50	-	+	+	-		-		L.L.
TOM.	51								
PIQ.	52	-	-	-	-	±	-	1/1024	L.L.
PER.	53	+	+	+	-		-	1/1024	L.L.
MAR.	54	+	+	+	-		-	1/256	L.L.
MAT.	55	+	+	+	-	-	-	1/128	L.L.
DOU.	56	+	+	+					
DOS.	57	+	+	+	-			1/1024	L.L.
AUF.	58	+	+	+	+	-			
NOC.	59	+	+	+	+	±	-	1/1024	L.L.

II - ANALYSE DES TABLEAUX BIOLOGIQUES.

Dans ces tableaux, nous avons voulu fixer l'aspect biologique initial de nos malades, c'est-à-dire que nous avons pratiqué :

- un bilan bactériologique,
- un bilan immunologique,
- un bilan histologique,

lors de la première consultation dans le Service.

= Pour la bactériologie, nous avons fait une recherche de bacilles de Hansen, colorés par la méthode de Ziehl, au niveau :

- de la muqueuse nasale, par écouvillonnage appuyé du cavum (MN) ;
- de la peau de la face interne du lobule de l'oreille, par frottis biopsiques (FBO) ;
- d'une lésion, chaque fois qu'il est possible de pratiquer des frottis biopsiques à ce niveau (FB lésion).

= Pour l'immunologie :

- On a pratiqué, d'une part une intra-dermo-réaction (I.D.T.), réaction à la tuberculine à 10 unités, et d'autre part une I.D. réaction à la lépromine (celle-ci surtout dans un but de classification), et effectué une lecture précoce à la 48me heure : réaction de Fernandez (F), une lecture tardive à partir de la 4me semaine : réaction de Mitsuda (2) (M).

- A partir de 1965, le séro-diagnostic par immuno-fluorescence sur bacille de Stéfansky a été fait systématiquement : l'expérience a montré que l'on trouvait des taux particulièrement élevés d'anticorps dans les sérums des formes lépromateuses, alors que les taux retrouvés dans les formes tuberculoïdes étaient, dans l'ensemble, plus faibles. Il semble donc qu'on ait là un nouvel argument pour orienter le diagnostic (3)(4)(5).

L'étude de la variation du taux des anticorps au cours de la maladie permettra aussi d'en suivre l'évolution : une baisse de ce taux étant un argument pronostique favorable, au contraire une réascension traduisant une reprise évolutive.

Enfin, l'anatomo-pathologie confirme, chaque fois qu'il en est besoin, le diagnostic de forme lépromateuse : à la fois sur le plan histologique et sur le plan bactériologique, en retrouvant des bacilles dans les lésions. Elle permet d'éliminer les formes border-lines souvent bacillifères et à Mitsuda généralement négatif.

Nous retrouvons, ici encore, nos trois grands groupes de malades :

A)- Les malades déjà négatives (TABLEAU 7) :

- au niveau du mucus nasal,
- et dans leur peau,

mais dont le Mitsuda était négatif ; et le séro-diagnostic, chaque fois qu'il a pu être pratiqué, était en faveur d'une forme évolutive (5 cas).

Enfin, leurs coupes histologiques confirmaient qu'il s'agissait bien de formes lépromateuses.

B)- Les malades non encore négativés (TABLEAU 8):

- 11 avaient un mucus déjà négativé,
- 1 seul ne présentait des bacilles qu'au niveau de ses lésions.

Du point de vue immunologique, les réactions à Mitsuda étaient négatives et les séro-diagnostics étaient, dans l'ensemble, positifs pour des dilutions plus grandes que dans les cas précédents (taux plus élevés d'anticorps).

C)- Enfin, dans le troisième groupe (TABLEAU 9):

- 2 malades montraient une bactériologie entièrement négative, alors que, rappelons-le, il s'agissait là de malades qui n'avaient pas encore

été traités ; mais leur biopsie était formelle en faveur d'une forme lépromateuse, et le séro-diagnostic positif au 1/1024 montrait un pourcentage très élevé d'anticorps.

- 6 malades avaient des recherches de bacilles négatives dans le mucus nasal, alors que les frottis étaient positifs.

Les réactions de Mitsuda étaient toutes négatives.

Quant aux séro-diagnostics : les dilutions les plus grandes (1/1024), correspondant aux taux les plus élevés d'anticorps, appartenaient aux 7 malades vus en cours de poussées évolutives ; tous les autres taux avaient des valeurs en faveur d'une forme lépromateuse ; seul, un malade avait un séro-diagnostic positif au 1/64 ; l'histologie était peu spécifique ; la clinique montrait surtout des troubles d'ordre neurologique, mais on retrouvait à plusieurs reprises des bacilles de Hansen dans les frottis biopsiques du lobule des oreilles.

o

o o

TABLEAU N° 10
****

NOM	N°	Diminution Oedème Infiltration	Coloration	Affaissement	Disparition	Régression Anesthésie	Diminution des nerfs
LAP.	1				?		
BRI.	2	+			Hyperchrom.	+	+
GRE.	3				+		
GUE.	4				+		
SER.	5				+		↗
HOH.	6	1 mois			+	Stabilisé	↗
ADD.	7				+	+	
COM.	8				+		+
LAB.	9				+	+	+
SAB.	10	3 mois			2 mois +	+	+
TOV.	11				4 mois +	+	+
MER.	12				+	Stabilisé	↗
BUL.	13	+			+	+	↗ Griffe

NOM	N°	Diminution Oedème Infiltration	Coloration	Affaissement	Disparition	Régression Anesthésie	Diminution des nerfs
ALC.	14	+			+ 10 mois		
GLA.	15	+			+		SPE
COS.	16	+ 2 mois			+	Stabilisé	Stabilisé
HIR.	17					+	++
JAC.	18	+ 1 an			+	Persistance	+
JUS.	19	+			+	+	+
LAC.	20				+	Stabilisé	
ABO.	21					Stabilisé	
SOF.	22		+		+ 4 mois		
BER.	23				+		Griffe
BER.	24	+		+		Stabilisé	
BIS.	25			+			
HAM.	26						
KEC.	27	+			+		
MEL.	28				+	+	+
NGU.	29				+	Stabilisé	Stabilisé
PUV.	30				+	Stabilisé	+
REG.	31	+	+	+	+		Griffe
SIM.	32		+				+
THI.	33				+		
OUR.	34	+		+	+		
BOI.	35	+			+	+	
BRI.	36	+			+	Stabilisé	
HAR.	37	+	+	+		+	Stabilisé

TABLEAU N° 12

NOM	N°	Diminution Jedème Infiltration	Coloration	Affaissement	Disparition	Régression Anesthésie	Diminution des nerfs
BER.	38	+					
CAM.	39		+		+ 14 mois	Stabilisé	0
FRA.	40				+ 1 an	Stabilisé	+
GAD.	41	+			+	+	
JAC.	42	+			+ 10 mois		Persistance
LAP.	43	+					Persistance
MOU.	44					+	
OST.	45	+ 1 mois			+		Steppage
PIR.	46	+ 6 mois			+	+	+
TOU.	47	+ 6 mois		+		+	+
MAR.	48	+			+	Stabilisé	
NEG.	49	+ 2 mois	+		+ 1 an	+	
YAY.	50	+			+ 16 mois	+	
TOM.	51						
PIQ.	52	+ 2 mois			+ 1 an	+	++
PER.	53	+ 2 mois			+ 7 mois		
MAR.	54	+ 1 mois	+		+ 2 mois	+	
MAT.	55	+ 1 mois			+ 6 mois		
DOU.	56	+ 4 mois	+		+ 20 mois	Stabilisé	
DOS.	57				+ 20 mois		
AUF.	58	+ 1 mois	+		+ 7 mois		↗ SPE
NOC.	59	+ 2 mois			+ 6 mois	+	+

III - ANALYSE DES TABLEAUX DE BLANCHIMENT CLINIQUE

Les critères de blanchiment cutané que nous avons retenus sont :

- la diminution de l'oedème et la désinfiltration des placards,
- la recoloration des placards achromiques,
- l'affaissement des nodules,
- enfin la disparition totale des lésions cutanées.

Pour le blanchiment neurologique, on a tenté d'apprécier la régression de l'anesthésie et la diminution de calibre des nerfs.

On a noté chaque fois :

- d'une part, la valeur absolue de cette évolution :
  - soit une amélioration (+),
  - soit une stabilisation,
  - soit une aggravation (↗) ;
- d'autre part, chaque fois qu'il a été possible de le retrouver, le délai exact d'apparition de cette amélioration.

A)- Pour les malades du premier groupe (TABLEAU 10) :

- 3 malades étaient déjà blanchis sur le plan cutané et n'ont pas vu de nouvelles lésions apparaître.

- Sur les 10 malades restants, 8 ont vu leurs lésions régresser et disparaître ; le dossier d'un malade n'est pas assez complet pour que l'on puisse affirmer que toutes ses lésions ont disparu ; une autre malade a vu ses lésions fondre, mais garde sur le visage des cicatrices hyperpigmentées, assez inesthétiques.

- Sur le plan neurologique, le bilan est moins satisfaisant, puisque 2 malades ont des trou-

bles sensitifs qui persistent, et 4 autres ont des nerfs qui ont augmenté de volume ; pour l'un d'entre eux, on observe une persistance de la griffe.

B)- Pour les malades du second groupe (TABLEAU 11) :

Dans l'ensemble, on note :

- une régression rapide, inférieure à 1 an en moyenne, des signes cutanés (18 malades), alors que les signes neurologiques persistent plus longtemps ;

- l'anesthésie régresse souvent au niveau des lésions (5 cas) ; mais quand il s'agit de troubles distaux, elle persiste (8 cas) ou même augmente (5 cas) ;

- les nerfs diminuent de volume dans 6 cas, augmentent dans 7 cas et, malgré le traitement, on note l'apparition d'une griffe dans 3 cas. Cependant, dans un cas on assiste à une régression complète d'une griffe cubitale.

C)- Pour les malades du troisième groupe (TABLEAU 12) :

Sur le plan cutané, au bout d'un mois de traitement, on note le plus souvent une modification nette des lésions ; le premier signe à apparaître étant une désinfiltration à leur niveau, une disparition de l'oedème quand il existait, et nous assistons à une régression rapide des signes cutanés (inférieure à un an en moyenne), ceci chez la totalité de nos malades.

Mais de même que pour les malades précédents, il existe une persistance des troubles neurologiques ; cependant, il s'agit le plus souvent d'une simple persistance, sans que l'on note une quelconque aggravation.

- Nous observons, dans 7 cas, la régression des troubles sensitifs ; dans 4 cas, leur persistance.

- Dans 3 cas, il y a disparition de l'hypertrophie nerveuse ;

Dans 3 autres cas, elle persiste.

On ne note qu'un cas où apparaît d'abord une augmentation de calibre des S.P.E., puis un stepage dont on réussit cependant à stopper l'évolution.

o

o o

TABLEAU Nº 13

NOM	Nº	ANI	FEC	FBL	M	0	2	1	2	3	4
LAP.	1										1/32
ARL.	2									1/128	1/64
GRC.	3								1/32	1/512	
G.E.	4					1/512					
SER.	5										
HON.	6									1/128	1/2
ADU.	7					1/128		1/32			
COM.	8					1/256					
LAD.	9					1/64	1/512	1/8		1/256	
SAB.	10										1/8
TOV.	11					1/32					
MER.	12										1/16
BUL.	13										

TABLEAU Nº 14
****

NOM	Nº	MN	FBO	FBL	M	0	½	1	2	3	4 →
ALC.	14	10 mois	2 ans			1/1024		1/512	1/128	1/64	
GLA.	15	-	1 an	-				1/512			
COS.	16	2 ans	2 ans								1/8
HIR.	17	4 ans	4 ans	4 ans							1/1024
JAC.	18	-	2 ans	2 ans							1/512
JUS.	19	-	5 mois			1/128				1/128	
LAC.	20	-	-								
ARO.	21	-	Granuleux	Granuleux		1/256		1/256			
SOF.	22	1 mois	1 mois	1 mois		1/512	1/16	1/64			
BER.	23	3 ans	3 ans	3 ans							
BER.	24	-	18 mois	18 mois						1/128	1/16
BIS.	25	18 mois	26 mois	26 mois							
HAM.	26	-	-								
KEC.	27	-	24 mois							1/256	1/1
MEL.	28	2 ans	2 ans	2 ans							
NGU.	29	3 ans	3 ans								1/512
PUV.	30	4 ans	5 ans	5 ans	+						1/128
REG.	31	5 ans	5 ans	5 ans							1/64
SIM.	32	4 ans	4 ans								1/256
THI.	33	6 ans	?								1/128
DUR.	34	-	4 mois	4 mois							- 1/8
ROI.	35	-	5 mois	5 mois		1/1024	1/512				
BRI.	36	22 mois	22 mois	22 mois							
HAR.	37	-	7 mois	7 mois							

TABLEAU N° 15

NOM	N°	MN	FBO	FBL	M	0	½	1	2	3	4 →
BER.	38	7 mois	24 mois	24 mois		1/1024		1/256	1/128	1/32	1/64
CAM.	39	16 mois	-								
FRA.	40	-	BH isolés								
GAD.	41	-		15 mois							
JAC.	42	-	-								1/512
LAP.	43	-	11 mois							1/512	
MOU.	44	-	Granuleux			1/64	-1/8				
OST.	45	2 mois	13 mois	13 mois		-			-1/8		
PIR.	46	-	-	-	+	1/1024	1/128				
TOU.	47	1 mois	6 mois	6 mois		1/1024	1/512				
MAR.	48	4 ans	4 ans	4 ans							
NEG.	49	5 mois	5 mois	5 mois							
YAY.	50	-	1 an	1 an	++						-1/4
TOM.	51										
PIQ.	52	-	-			1/1024	1/512	1/64	1/8		
PER.	53	4 mois	4 mois	4 mois		1/1024	1/128	1/512			
MAR.	54	3 mois	8 mois	8 mois			1/128	1/32			
MAT.	55	2 mois	6 mois	6 mois		1/128	1/512				
DOU.	56	4 mois	20 mois	20 mois							1/8
DOS.	57	5 mois	11 mois	11 mois		1/1024	1/256	1/256			
AUF.	58	4 ans	4 ans	4 ans						1/1024	-1/4
NOC.	59	7 mois	isolés			1/1024					

IV- ANALYSE DES TABLEAUX DE NEGATIVATION BIOLOGIQUE.

Nous verrons successivement sur ces tableaux :

- Le délai de négativation du mucus nasal. Dans chaque observation, nous avons noté, chaque fois que nous l'avons pu, l'apparition des modifications de structure des bacilles : groupés en globi, nombreux, isolés, granuleux, ..., mais, comme nousl 'expliquerons plus tard, il ne nous a pas été possible, étant donné l'ancienneté de beaucoup de nos malades, de faire d'indice bactériologique ou morphologique.

- De même pour les délais de négativation des frottis-biopsiques au niveau du lobule de l'oreille ou des lésions.

- Nous avons ensuite noté, chaque fois qu'elle s'est produite, la positivation de la réaction de Mitsuda ; nous discuterons plus loin de la valeur qu'il faut accorder à ce virage.

- Enfin, nous avons noté la valeur du séro-diagnostic, au début de la maladie quand cela a pu être pratiqué, puis au bout de 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et au-delà de 4 ans.

A)- Pour les malades du premier groupe (TABLEAU N° 13) :

Pour les malades de ce premier groupe, négativés bactériologiquement, outre la clinique déjà vue, nous ne pouvons affirmer, dans ce tableau, l'évolution vers la guérison que sur les valeurs croissantes des séro-diagnostics, allant pour ces malades de +1/512 à -1/8.

Nous n'avons des examens en série que pour 6 malades sur 13.

Deux fois, nous notons au cours de l'évolution une réascension du taux des anticorps et, à chaque fois, ce pic correspond à une poussée évolutive.

Dans 6 cas, la valeur des derniers examens ne fait que confirmer l'amélioration clinique constatée.

B)- Pour les malades du deuxième groupe (TABLEAU N° 14) :

Nous avons, d'une part, le délai de négativation bactériologique, mais cette valeur n'est que relative, puisque ces malades étaient déjà traités depuis un temps plus ou moins long.

Et, d'autre part, l'évolution des sérodiagnostics.

a)- Le plus souvent, on observe d'abord une négativation du mucus nasal, précédée d'un changement dans la morphologie des bacilles et, dans les mois qui suivent, la négativation au niveau de la peau.

Suivant les résultats obtenus, on peut classer les malades en trois groupes :

- Pour 8 malades dont la maladie évoluait capricieusement depuis plus de 6 ans (11 et 14 ans pour certains), évoquant une forme de résistance ou un traitement mal suivi, le délai moyen de négativation est peu différent de 4 ans.

- Pour 10 malades hospitalisés lors d'une poussée évolutive, le délai de négativation, dans la majorité des cas et chez ceux dont la maladie évoluait depuis moins de deux ans, le mucus s'est négativé en moins de 2 ans et les frottis de peau en environ 2 ans. (2 cas en moins d'un an, mais leur mucus était déjà négatif à l'entrée).

- Enfin, pour les 6 malades dont le mucus était négatif lors de leur arrivée, le délai de négativation de la peau est peu différent d'un an.

b)- Quant au Mitsuda, nous observons une fois sa positivation, ceci chez une malade dont la maladie évolue depuis 14 ans. L'arrêt du traitement pour la malade entraîne une récidive de la maladie

9 ans plus tard, à type de lèpre lépromateuse histologiquement typique.

c)- Enfin, le séro-diagnostic, comme pour les malades précédents, suit fidèlement l'évolution clinique.

C)- Pour les malades du troisième groupe (TABLEAU N° 15) :

Dans tous les cas sauf trois, nous obtenons la négativation du mucus nasal, dans un délai de temps n'excédant pas 7 mois.

Dans un cas, le mucus ne se négative qu'au bout de 16 mois ; dans les deux autres cas, il s'agissait de formes très réactionnelles ; le délai de négativation fut de 4 ans ; l'une des malades avait dû être mise sous Cortancyl et le sevrage fut difficile; puis, la malade interrompit son traitement. Depuis que le traitement est redevenu régulier, la négativation demeure acquise (à noter dans les suites évolutives deux grossesses normales).

Le deuxième malade fit une tuberculose grave contemporaine; négativé maintenant depuis 10 ans, il se porte bien.

Pour la négativation de la peau, nous notons, outre les cas où l'on ne trouvait pas de bacilles dès l'arrivée :

- 2 cas où le délai de négativation fut supérieur à 2 ans : 4 ans (Il s'agit des mêmes malades qui n'avaient pas négativé leur MN dans un délai supérieur à 16 mois).

- 2 cas qui ont été malheureusement perdus de vue, mais chez qui on retrouvait, pour l'un au bout d'un mois de traitement, seulement des bacilles isolés ; et pour l'autre, au bout de 6 mois, des bacilles peu nombreux et très granuleux.

- 1 cas en voie de négativation : on ne trouve plus que des bacilles isolés au bout de 8 mois de traitement et le mucus est déjà négativé.

- Enfin, pour les autres cas (12 malades), le délai est inférieur à 24 mois : en moyenne 10 mois et demi, soit moins d'un an, ce qui semble un résultat appréciable.

Par ailleurs, nous notons 2 fois une positivation du Mitsuda.

Enfin, les séro-diagnostics montrent que, souvent, dans un délai inférieur à 3 ans, on atteint des taux d'anticorps minimes.

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	COMPLICATIONS SECONDAIRES
[illegible].	1	+	0	0
[illegible].	2	++	0	0
[illegible].	3	++	0	Gêne oculaire
[illegible].	4	+	0	Troubles trophiques
[illegible].	5	0	+	Irido-cyclite Troubles trophiques
[illegible].	6	+	0	Gynécomastie Impuissance
[illegible].	7	++	0	Gynécomastie
[illegible].	8	++	0	0
[illegible].	9	+	0	Gynécomastie Atrophie testiculaire Mal perforant plantaire
[illegible].	10	++	0	Ostéite gros orteil Maux perforants
[illegible].	11	++	0	0
[illegible].	12	++	0	0
[illegible].	13	+	0	0

TABLEAU Nº 16

TABLEAU N° 16 bis

NOM	N°	Interruption du traitement	Maladies interférentes	Intolérance à un essai thérapeut.	RL	ENL
LAP.	1	0	0	0	+	0
BRI.	2	0	0	0	0	+
GNE.	3	0	0	Sulfone ?	+	+
GUE.	4	0	0	0	0	+
SER.	5	0	Interventions chirurgicales	0	+	0
HOM.	6	+	Anguillulose	0	0	+
ADD.	7	+	0	0	0	0
COM.	8	+	0	0	0	0
LAB.	9	0	0	0	0	0
SAB.	10	0	0	0	0	0
TOV.	11	0	Tuberculose Paludisme	0	0	0
MER.	12	0	0	0	0	0
BUL.	13	0	0	0	0	0

TABLEAU N° 17

NOM	N°	RETROCESSION	AGGRAVATION	COMPLICATIONS SECONDAIRES
ALC.	14	++	0	0
GLA.	15	++	0	0
COS.	16	+	0	0
HIR.	17	++	0	0
JAC.	18	++	0	Tr. trophiques
JUS.	19	+	0	Amyotrophie
LAC.	20	+	0	Kératite
ABO.	21	+	0	0
SOF.	22	+	0	0
BER.	23	+ cutanés	+ Neuro.	Tr. trophiques Griffe. Amyotrop.
BER.	24	+	0	Griffe
BIS.	25	+	0	Episclérite
HAM.	26			0
KEC.	27	+ cutanés	+ Neuro.	Griffe. Amyotrop.
MEL.	28	+	0	0
NGU.	29	+	0	0
PUV.	30	+	+ Oculaire	Iridocyclite Kératite. Leucome
REG.	31	+ cutanés	+ Nerveuse Oculaire	Iridocyclite Poussées névrit.
SIM.	32	+	0	Névrite cubitale
THI.	33	+	0	Griffe. Névrite cubitale. Irido-cyclite
DUR.	34	+	0	0
BOI.	35	+	0	0
ERI.	36	+	0	Conjonctivite
HAR.	37	+	0	0

TABLEAU N° 17 bis

NOM	N°	Interruption du traitement	Maladies interférentes	Intolérance à un essai thérapeut.	RL	ENL
ALC.	14	C	0	0	0	0
GLA.	15	+	0	0	0	0
COS.	16	+	Tuberculose	0	0	0
HIR.	17	+	0	0	0	0
JAC.	18	?	0	0	0	0
JUS.	19	0	0		0	0
LAC.	20	0	Paludisme	0	0	0
ABO.	21	+	0	0	0	0
SOF.	22	0	0	0	+	0
BER.	23	0	Tuberculose	0	0	+
BER.	24	+	0	0	+	+
BIS.	25	0	0	Didulone ?	+	+
HAM.	26	?	0	0	0	+
KEC.	27	0	0	0	+	0
MEL.	28	0	0	0	+	+
NGU.	29	0	0	Hyrganol	Acidose	+
PUV.	30	+	0	Sultirène → Névrite		+
REG.	31		Tuberculose	Ciba ---> ENL	+	+
SIM.	32	+	Tuberculose	0	+	0
THI.	33	0	Syphilis	Nombreuses	+	+
DUR.	34	0	Diabète Syphilis	0	0	+
BOI.	35	0	Blennorragie 0	Nombreuses	0	+
ERI.	36	0	0	0	0	+
HAR.	37	0	0	0	+	0

TABLEAU Nº 18

NOM	Nº	RETROCESSION	AGGRAVATION	COMPLICATIONS SECONDAIRES
PER.	38	++	0	0
CAM.	39	++	0	0
FRA.	40			0
CAD.	41	++	0	0
JAC.	42	+	0	0
LAP.	43	+	0	0
MOU.	44	+		0
OST.	45	+	0	0
PIF.	46	++	0	0
TOU.	47	++	0	0
MAR.	48	+	0	0
NEG.	49	++	0	0
YAY.	50	++	0	0
TOM.	51			
PIQ.	52	++	0	0
PER.	53	++	0	0
MAR.	54	++	0	0
MAT.	55	+	0	0
DOU.	56	++	0	0
DOS.	57	++	0	0
AUF.	58	+	0	Steppage transitoire
NOC.	59	++	0	0

TABLEAU N° 18 bis

NOM	N°	Interruption du traitement	Maladies interférentes	Intolérance à un essai thérapeut.	RL	ENL
BER.	38	0	0	0	0	0
CAM.	39	0	0	0	0	0
FRA.	40	0	0	0	0	0
GAD.	41	0	Artérite des MI	0	0	0
JAC.	42	?	0	0	0	0
LAP.	43	+	0	0	+ Récidive ?	0
MOU.	44	+	0		0	0
OST.	45	0	0	0	0	0
PIR.	46	0	0	0	0	0
TOU.	47	0	0	0	0	0
MAR.	48	+	0	0	+ Récidive ?	+
MEC.	49	0	Paludisme Amibiase	0	0	+
YAY.	50	0	Enolisme-Paludisme - Colite	0	+	0
TOM.	51					
PIQ.	52	0	0	0	0	+ Erythème polym.
PER.	53	0	0	0	0	+
MAR.	54	+	0	0	+ Récidive	0
MAT.	55	0	0	Didulone ? → ENI	0	+
DOU.	56	0	Coronarite-Artérite MI- Lithiase rénale- Paludisme Amibiase	Sulritène ?	0	0
DOS.	57	0	Syphilis ?	0	+ (Corticoïdes)	0
AUF.	58	0	Tuberculose	0	+ (Sultirène ↘)	+
NOC.	59	0	0	0	0	0

V - ANALYSE DES TABLEAUX EVOLUTIFS.

Nous avons voulu noter, sur ces tableaux :

= Premièrement, l'évolution globale de la maladie :

- soit vers une rétrocession,
- soit vers l'aggravation et l'apparition de complications secondaires.

= Deuxièmement, les causes possibles des échecs rencontrés au cours du traitement :

- soit l'interruption intempestive du traitement,
- soit des maladies interférentes,
- soit une intolérance à un essai thérapeutique.

= Enfin, la conséquence de ces incidents sur l'évolution de la maladie sous forme de :

- poussée lépreuse évolutive (RL),
- poussée réactionnelle à type le plus souvent d'erythema nodosum leprosum (ENL).

A)- Pour les malades du premier groupe (TABLEAUX 16 et 16 bis) :

La rétrocession est de rigueur ; il n'y a eu qu'une seule aggravation de l'état initial.

Mais on note de nombreuses complications secondaires, aux premiers rangs desquelles il faut noter :

- des troubles trophiques,
- des troubles oculaires,
- et aussi, chez l'homme, des troubles endocriniens.

Sur 13 malades, il faut noter :

- 2 réactions évolutives,
- 5 erythema nodosum leprosum.

B)- Pour les malades du deuxième groupe (TABLEAUX 17 et 17 bis) :

La rétrocession est la plus fréquente ; à chaque fois que l'on note une aggravation, il s'agit toujours de troubles neurologiques ou oculaires (4 cas).

La tuberculose est une maladie interférente retrouvée dans 4 cas sur 24.

On note : 10 poussées évolutives,
1 récidive,
11 erythema nodosum leprosum.

C)- Pour les malades du troisième groupe (TABLEAUX 18 et 18 bis) :

On ne note aucune aggravation de l'état initial, mais au contraire des rétrocessions importantes.

On retrouve encore un cas de tuberculose contemporaine de la lèpre, et un cas dans l'année qui a précédé la lèpre. A noter, par ailleurs :

- 3 récidives après arrêt du traitement,
- 3 poussées évolutives dont l'une a été provoquée par une corticothérapie intempestive,
- 6 erythema nodosum leprosum sur 21 malades.

= V =

D I S C U S S I O N

I- VALEUR DES RESULTATS OBTENUS.

Il semble indispensable dès le choix des malades de ne comparer que des cas similaires : c'est pourquoi, ici, nous avons exclu tous les malades qui n'avaient pas une forme lépromateuse typique à la fois sur le plan clinique, histologique et biologique, éliminant les formes border-lines, bien que celles-ci, bacillifères, soient également intéressantes à suivre, puisqu'il importe aussi de les négativer rapidement, afin de supprimer la diffusion possible du bacille de Hansen. De même, ont été éliminées les formes indéterminées, bien que celles-ci puissent évoluer vers une forme lépromateuse (6)(7).

Du point de vue de l'appréciation clinique (8), l'évaluation est évidemment assez subjective quand il s'agit de faire un bilan initial, puis lorsque l'on appréciera l'évolution des lésions en taille, couleur, etc... (9)(10)(11)(12). C'est pourquoi il nous a paru difficile de faire une évaluation clinique chiffrée, comme le proposent RIDLEY et ses collaborateurs, afin d'établir une évolution non plus qualitative, mais quantitative, en additionnant ou soustrayant les points accordés à chaque cas (13)(14).

L'indice bactériologique, basé sur le nombre de bacilles par champ au microscope (15), semble à la base suspect, puisque la réalisation du frottis varie d'un sujet à l'autre (épaisseur variable du frottis, conditions variables de prélèvement, etc...).

Plutôt que de se baser sur un indice bactériologique peu fidèle, il semble préférable de tenir compte d'un indice morphologique basé sur l'aspect

même des bacilles ; celui-ci, aussi bien au niveau du mucus nasal que des frottis biopsiques, renseigne davantage sur l'évolution de la maladie et l'activité thérapeutique : WATERS et REES (17) classent les bacilles des frottis en deux groupes, soit denses, soit granuleux, et évaluent le pourcentage relatif de chacun des deux aspects dans les frottis. C'est ce pourcentage de bacilles non granuleux par rapport au nombre total de bacilles qu'exprime l'indice morphologique. Dans l'essai qu'ils tentèrent en Malaisie, ils trouvèrent que la majorité des lèpres non traitées, en évolution, avaient des indices morphologiques compris entre 25 et 75 %, et dans des conditions standards de traitement, ils virent une chute rapide du pourcentage des bacilles non granuleux dans les frottis : chute significative chez peu de malades après trois mois de traitement, mais chez de nombreux malades après six mois, et chez presque tous les malades après 9 mois, jusqu'à atteindre une valeur de base de l'indice morphologique de l'ordre de 0 à 5 %. Ces résultats semblent remarquablement constants et les amènent à la conclusion qu'au bout de neuf mois de traitement, avec un traitement à base de DDS, la majorité des bacilles de Hansen semblent tués ; mais ces bacilles tués ne seraient ensuite que lentement éliminés.

Un indice histologique, basé sur l'évaluation du nombre de bacilles sur une coupe par champ, repose aussi sur une technique assez aléatoire (niveau de la biopsie, la coupe pouvant passer en plein milieu de la lésion ou en bordure de celle-ci ; technique de fixation et de déparaffinisation des coupes, etc...).

Au cours de nos observations, nous avons tenu compte de la rapidité d'apparition des formes granuleuses comme étant un signe de bon pronostic, mais nous n'avons retenu dans nos conclusions que les négativations absolues, l'absence de bacille de Hansen.

II- CRITERES DE BLANCHIMENT.

Les critères définis à la conférence de Tokyo en 1958 étaient :

- lésions cutanées cicatrisées,
- bactériologie négative depuis six mois,
- état des nerfs et des troubles anesthésiques stationnaires pendant la même période.

MONTESTRUC (18)(19)(20) considère que le virage du Mitsuda est un critère important de blanchiment et doit signifier la cessation du traitement. Sur ce point précis, nous émettons une réserve : en effet, si on peut admettre que la positivation de la lépromino-réaction est un critère de blanchiment, bien qu'on ne le retrouve qu'exceptionnellement en clinique, en aucune façon elle ne doit signifier "arrêt du traitement" et le traitement d'une forme lépromateuse doit être indéfini ; dans l'une de nos observations avec positivation de la réaction de Mitsuda, l'interruption bien malgré nous du traitement par la malade conduisit à une récidive d'une forme lépromateuse typique, neuf ans plus tard. Par ailleurs, avec l'interruption du traitement même avec blanchiment apparemment satisfaisant, nous avons assisté à six rechutes.

Quant au séro-diagnostic par immuno-fluorescence sur bacille de Stefansky (4)(5), les résultats apportent un critère supplémentaire indéniable de blanchiment, quand le taux d'anticorps, après avoir suivi une courbe régulièrement décroissante, devient minime.

III- LES TRAITEMENTS EMPLOYES.

a)- Les médications.

Les traitements employés dans le Service ont évolué durant ces dernières années, avec l'apparition de médicaments nouveaux, et des modifications ont été apportées au schéma initial, quand un certain recul permit d'apprécier l'efficacité de chaque nouvelle thérapeutique.

La médication de base est, bien sûr, représentée par les sulfones (21)(22) et essentiellement aujourd'hui par la sulfone-mère DDS, spécialisée en France sous le nom de Disulone (avec une certaine quantité de protoxalate de fer) ; le plus souvent per os, plus rarement sous forme retard ; elle a le triple avantage d'être efficace, rarement toxique et peu coûteuse.

Elle est utilisée à des doses progressives, afin d'éviter une poussée réactionnelle initiale, sans aller toutefois trop lentement avant d'atteindre la dose efficace (23)(24)(25)(26). Elle a fait disparaître les dérivés mono ou disubstitués des sulfones qui ont été encore employé quelque temps dans certaines poussées réactionnelles. Des doses quotidiennes de 150 et même 200 mg par jour, 6 jours sur 7, et trois semaines sur quatre, sont couramment atteintes chez l'adulte.

Depuis la découverte de l'activité anti-hansénienne de la sulfaméthoxypyridazine (SULTIRENE), celui-ci a été largement utilisé au Pavillon de Malte, non seulement dans les formes tuberculoïdes où les léprologues français s'accordent généralement pour reconnaître son action favorable dans les lésions nerveuses (27)(28)(29)(30)(31)(32), mais aussi dans les formes lépromateuses, soit isolément, soit en association avec la Disulone. Moins réactionnel que celle-ci, mais plus coûteux, il n'a jamais provoqué

chez les malades traités d'accident toxique ; on atteint la dose de 1 comprimé ½ par jour (0,375 g) en une dizaine de jours, pour ne pas créer d'accoutumance. Cependant, l'usage a révélé un épuisement possible d'action du Sultirène au bout de 2 à 4 ans (33) : il faut alors, soit augmenter les doses, sans jamais dépasser 2 comprimés (0,50 g) par jour, soit recourir à d'autres médicaments. Pour pallier à cet inconvénient, on a intérêt, chaque fois qu'on le peut, à associer plusieurs traitements : ainsi, l'accoutumance serait moins précoce. La forme retard est peu employée.

Parmi les dérivés des thio-urées (34), le plus utilisé est le CIBA 1906 ; mais il est beaucoup plus coûteux ; on n'a jamais rencontré d'accident toxique, en particulier jamais de complications thyroïdiennes, aux doses prescrites. Il est utilisé surtout comme médication de relais, à la suite le plus souvent du Sultirène, plus rarement de la Disulone, car son efficacité paraît diminuer rapidement : le délai d'activité ne dépasserait pas un à deux ans, délai au-delà duquel son action moindre risque de faire se développer une reprise de la maladie. On a donc, ici encore, intérêt, bien qu'en débutant toujours par des doses progressives, à atteindre assez rapidement la dose maximale de 4 à 5 comprimés quotidiens.

Enfin, les anti-paludéens de synthèse ont été souvent associés aux médicaments précédents, pour leur activité anti-inflammatoire, depuis cette observation princeps où la prise de Nivaquine lors d'accès palustres amena la rétrocession temporaire des signes réactionnels d'un Hansen. Les doses élevées et prolongées utilisées n'ont jamais eu d'inconvénient, mise à part la possibilité de quelques troubles pigmentaires. La NIVAQUINE est plus utilisée que le PLAQUENIL, plus coûteux.

b)- Les associations médicamenteuses.

Le but recherché avec les associations est essen-

tiellement d'être plus rapidement efficace et éventuellement d'éviter l'apparition d'accoutumance à un médicament.

Les médicaments que l'on a associés, au Pavillon de Malte, sont essentiellement Sultirène et Disulone, combinés à l'action anti-inflammatoire et peut-être parallèlement favorable de la Nivaquine.

On peut, suivant l'intensité de l'atteinte et la prépondérance des signes, soit cutanés, soit neurologiques, commencer le traitement :

- soit par le Sultirène, moins réactogène que la Disulone, plus efficace dans les atteintes nerveuses, pour lui associer la Disulone, soit assez rapidement, soit seulement au bout d'un an ou deux (avant que n'apparaissent les signes d'épuisement du sulfamide), le Sultirène étant ensuite plus ou moins vite arrêté, quand le relais thérapeutique est pris par la Disulone ;

- soit d'emblée par de la Disulone à dose progressive jusqu'à 100 ou 150 mg, 6 jours sur 7 et 3 semaines sur 4, à laquelle on peut associer initialement ou secondairement le Sultirène à la dose d'un comprimé ou un comprimé et demi par jour.

Le plus souvent, dans ces associations, est adjointe systématiquement la Nivaquine, à la dose de 2 à 3 comprimés à 0,10 g par jour, essentiellement à titre préventif, pour éviter les douleurs et les poussées réactionnelles.

c)- Les schémas de traitements.

- Pour la Disulone, on commence chez l'adulte par :
  - la 1ère semaine, 1/4 de comprimé à 100 mg, 6 jours sur 7, soit 25 mg/jour ;
  - la 2ème semaine, 1/4 de comprimé 6 jours sur 7 ;
  - la 3ème semaine, 1/2 comprimé 6 jours sur 7, soit 50 mg/jour ;

- la 4ème semaine, repos ;
- la 5ème semaine, 1/2 comprimé, 6 jours sur 7 ;
- la 6ème semaine, 1/2 comprimé, 6 jours sur 7 ;
- la 7ème semaine, 3/4 de comprimé,;
- puis la 8ème semaine, repos ;
- et ainsi de suite, par progression de 1/4 de comprimé (25 mg) jusqu'à atteindre la dose d'un comprimé et demi (150 mg), 6 jours sur 7 et 3 semaines sur 4.

Lorsque la Disulone est utilisée seule, sans autre association médicamenteuse, la dose peut être portée jusqu'à 200 mg/jour, toujours 6 jours sur 7 et 3 semaines sur 4.

= Pour le Sultirène, on commence chez l'adulte par la moitié d'un comprimé à 2,50 mg pendant 8 jours, puis 1 comprimé les 8 jours suivants, pour arriver à la dose normalement efficace d'un comprimé et demi par jour au bout de 2 semaines et pour la continuer sans interruption.

= Pour la Nivaquine, quand celle-ci est utilisée, c'est fréquemment à la dose de 3 comprimés à 0,10 g (en évitant les prises dans la deuxième moitié de la journée pour éviter d'éventuelles insomnies).

= Quant au Ciba 1906, il est utilisé à des doses progressives jusqu'à atteindre 4 à 5 comprimés en un mois environ chez l'adulte.

d)- Les intolérances médicamenteuses.

Rarement, les traitements ont été interrompus à cause de leur toxicité propre ; il s'est agi le plus souvent d'une susceptibilité réactionnelle ; certains malades "poly-intolérants" faisant, à toute tentative de traitement par un médicament actif, une poussée réactionnelle. Dans quelques cas, toute tentative de dépasser 80 mg de Disulone déclenchait un erythema nodosum leprosum (Obs. 36). Le recours à des médicaments anti-hanseniens mineurs, telle la

Streptomycine, moins actifs mais mieux tolérés, a pu permettre l'emploi ultérieur des anti-hanseniens plus actifs, quand échouaient les médications anti-réactionnelles habituelles.

e)- Epuisement d'action.

Dans plusieurs cas, on a observé, à la suite de l'utilisation régulière d'un médicament, l'épuisement d'action de celui-ci, alors qu'il était antérieurement actif.

Pour le Sultirène (33), plusieurs fois on a observé, après 2 ans ou plus d'utilisation, une reprise de la maladie, confirmée par un séro-diagnostic positif pour des dilutions supérieures (augmentation du taux des anticorps sériques) et par la repositivation bactériologique chez des sujets négatifs (Obs. N° 3, 9). Une fois, cet épuisement a paru favorisé par la prise simultanée d'un sulfamide hypoglycémiant (Obs. N° 33).

Deux conduites à tenir, dans ce cas :
- soit augmenter les doses (ce qui est rarement fait),
- soit passer à un autre traitement.

De même, le Ciba 1906 a dû souvent être arrêté au bout de 2 ans et faire place à d'autres anti-hanséniens.

f)- Sulfono-résistance.

Nous mentionnerons ici la possibilité d'une sulfono-résistance : mise en évidence par (J.H.S.) PETIT et (R.J.W.) REES (23)(24)(25)(26), il y faut penser malgré sa rareté, devant une bactériologie désespérément positive : cependant, il ne nous a pas été donné d'en observer, les fortes doses utilisées dans le Service ayant pu sans doute prévenir les résistances secondaires.

g)- Traitement de consolidation.

Le traitement de consolidation, alors que le malade est stabilisé et négativé depuis un certain temps, lorsqu'est dépassé le délai de deux ans d'activité certaine du Sultirène et du Ciba 1906, est continué par la seule Disulone, à une dose de "croisière" de 100 mg, 6 jours sur 7, et 3 semaines sur 4, et ceci pour une durée indéfinie, en supprimant l'association avec la Nivaquine, sauf si l'on redoute quelques poussées névritiques. De nombreux malades demeurent ainsi stabilisés et sous traitement sans inconvénients, avec un séro-diagnostic qui souvent finit par se négativer à -1/8.

h)- Traitement indéfini.

Il est nécessaire, surtout dans les formes lépromateuses, même si le blanchiment clinique et la négativation bactériologique ont été rapidement obtenus, de poursuivre d'une façon indéfinie (41), la vie durant, un traitement d'assurance contre toute reprise évolutive de la maladie : plusieurs malades qui, pour des raisons diverses, avaient interrompu leur traitement, ont été l'objet de récidives et de reprises évolutives.

IV- COMPARAISONS AVEC D'AUTRES TRAVAUX.

Nous rappelons qu'aux doses utilisées dans le Service, les résultats obtenus avec les malades suivis et traités depuis le début de leur maladie sont :

- un blanchiment clinique dans un délai moyen de moins d'un an,
- une négativation bactériologique en un an environ.

Nous avons recherché, à travers les travaux des autres léprologues, l'évolution thérapeutique qui a conduit à sélectionner les produits actifs, puis à les associer.

Dès l'apparition du Sultirène, beaucoup de léprologues sont tombés d'accord pour lui reconnaître une supériorité sur les sulfones ; dans la thèse de KLEIN en 1967 (38), une analyse des résultats obtenus (pour les doses de 750 mg tous les 2 jours), avec un recul de 1 à 3 ans, montrait :

- 73 % de malades lépromateux apparemment guéris (100 % de négativation du mucus nasal entre 2 à 20 mois ; 73 % de négativation de la peau un peu moins rapidement : 4 cas seulement en moins d'un an),
- 100 % de blanchiment cutané entre le 3me et le 12me mois,

alors que, durant le même temps, 25 formes lépromateuses, traitées par la Disulone à la dose de 100 mg, 6 jours sur 7, ne donnaient que 16 négativations du MN, 4 négativations de la peau et 4 blanchiments cutanés : soit 16 % seulement de résultats positifs.

Il semble donc, en comparant ces résultats avec ceux du Service, que l'on obtienne de meilleurs résultats, soit en augmentant la dose de la Disulone (150 mg ou 200 mg) ou en associant Disulone et Sultirène.

En 1963, AGUIAR FILAO et ses collaborateurs (39)

soulevaient le problème du traitement des lèpres de forme lépromateuse par une association de trois médicaments :

A la suite d'études portant sur la sulfono-résistance, les auteurs, afin de pallier à ce problème, proposèrent un essai de traitement à base de trois médicaments connus pour leur activité anti-hansénienne quand ils sont utilisés isolément.

L'objet de cette expérience est d'éviter le développement d'une résistance quand les médicaments sont utilisés séparément, en particulier pour les Sulfones, et aussi d'observer s'il est possible d'avoir des négativations plus rapides des formes lépromateuses avec une telle association.

Trois groupes de malades, plus un groupe de référence, ont été étudiés ; la durée minimum du traitement a été de six mois.

= 1er groupe : 14 malades non encore traités qui ont reçu :
- 100 mg de DDS,
- 500 mg de Diphénylthiourée (Ciba 1906),
- 500 mg de Sulfaméthoxypiridazine (Sultirène).

= 2me groupe : 36 malades déjà traités, non pas avec des Sulfones, mais avec des médications variées prescrites isolément :
- 4 amino 3 isoxalidinone,
- 3 sulfamido 2 phénylpyrazol,
- 2-3 diméthoxy 6 sulfanilamido 1-3 diazine,

à qui l'on a donné :
- 100 mg de DDS,
- 500 mg de Diphénylthiourée (Ciba 1906),
- 500 mg de 2-4 diméthoxy 6 sulfanilamido 1-3 diazine (Kiron).

= 3ème groupe : Pour comparer les résultats thérapeutiques, un troisième groupe de malades, vraisemblablement sulfono-résistants, ont été traités par les 3 mêmes médicaments que le premier groupe. La DDS

a été gardée volontairement, afin de voir s'il y aurait un changement quelconque.

= 4ème groupe : 10 malades traités par 100 mg quotidiens de DDS, durant le même temps.

En conclusion, les résultats obtenus avec les 1er et 2ème groupes sont nettement meilleurs que lorsque le médicament est pris isolément. Dans le 3ème groupe, les résultats étaient satisfaisants, l'association causant la régression des lésions observées en début de traitement.

Il y avait donc là des résultats très encourageants que l'on peut rapprocher de ceux obtenus dans le Service (accélérer la négativation, éventuellement diminuer la résistance).

En 1965, GATTI et ses collaborateurs (40) annonçaient à leur tour les premiers essais de traitement des formes lépromateuses par une association médicamenteuse. Ils comparaient trois groupes de malades :

- 3 patients étaient traités par la Sulfone seule ;
- 4 par l'association Sultirène + Sulfone ;
- 4 par Madribon + Sulfone,

les doses étant de 250 mg pour le Sultirène,
25 mg/jour pour la DDS,
250 mg/jour pour le Madribon.

Ces doses étaient identiques pour la DDS, qu'elle soit prise isolément ou associée aux sulfamides.

Les auteurs obtinrent au bout de six mois des résultats qu'ils jugèrent insuffisants pour se faire une opinion définitive.

Cette absence de résultats positifs au bout de six mois nous semble due aux doses très basses utilisées, car à des doses plus élevées, même six mois auraient suffi pour se faire une opinion.

Cependant, l'idée d'une efficacité plus grande avec une association médicamenteuse devait être repri-

se par FLOCH en 1966 (41). Il associait :
DDS + Ciba 1906 + Sultirène,
ou bien : DDS + Ciba 1906 + Diméthoxysulfamidodiazine.

On retrouve là les mêmes associations que celles préconisées par AGUIAR FILAO et ses collaborateurs ; cependant, FLOCH précisait sa pensée en disant que l'on avait intérêt à traiter dès le début une forme lépromateuse par une association médicamenteuse (le plus souvent triple), dans laquelle la DDS était le produit de base. Il préconisait :

1- de soumettre le plus rapidement possible les lèpres "contagieuses" au traitement sulfoné ;

2- de ne pas utiliser de trop faibles doses de Sulfones, de se méfier des Sulfones complexes et de maintenir chez les malades des sulfonémies autour de 0,40 %, plutôt qu'autour de 0,04 % ;

3- d'être exigeant pour reconnaître le blanchiment bactériologique des lépromateux traités ;

4- de ne pas cesser le traitement des lépromateux blanchis et de traiter longuement même les non "contagieux" dont la maladie paraît "arrêtée" ;

5- enfin, surveiller l'apparition éventuelle de "seuil d'amélioration" et d'appliquer aussitôt, dans ces cas, un traitement associé, chacun de ces produits devant être administré à des doses indiscutablement actives.

Plus récemment encore, FAYE, PRIVAT et BELLOSSI (42), en 1968, soulignent l'intérêt d'une association: Disulone + Sultirène.

Ils comparent trois groupes de malades traités par :
- le 1er groupe : Sultirène seul à raison de 750 mg tous les 2 jours ;
- le 2ème groupe, par de la Disulone seule à raison de 100 mg/jour ;
- le 3ème groupe enfin, par Disulone, puis Sultirène, aux mêmes doses que précédemment (Disulone pendant un an au moins, suivie du Sultirène).

Chez les malades du 3ème groupe, ils obtiennent 91,5 % de résultats excellents, ceci surtout dans les formes contagieuses (L. et I.) qui ont particulièrement bien réagi. Des réactions lépreuves ont été observées chez les lépromateux, mais moins chez ceux traités par le Sultirène.

En conclusion, ils déduisent que le premier traitement à utiliser doit être la Sulfone, car si, après un an de traitement (inefficace ?), on la remplace par un sulfamide retard, on obtient pratiquement 100 % de bons résultats, surtout si le traitement est précoce et le sujet jeune.

Donc, on retire de cette étude la notion de supériorité de l'association Sulfone + Sultirène, sur Disulone ou Sultirène utilisés isolément.

La seule restriction émise par les auteurs est que ces médicaments n'ont pratiquement aucune action sur les troubles trophiques, ni sur les atteintes nerveuses quand elles existent.

N'importe quelle association n'est pas valable ; une étude de SCHULZ et collaborateurs (43) sur l'association :

- Ciba 1906 + Strepto + INH, donnée à un groupe de 14 malades,
- DDS seule, à 17 malades,
- Ciba 1906 + Strepto + INH + DDS, à un troisième groupe de 15 malades,

durant un an, n'a pas prouvé que ces diverses associations étaient plus efficaces que la DDS seule.

Nous venons de voir que de nombreux léprologues préconisent l'emploi d'une association médicamenteuse ; nous allons voir maintenant que d'autres ne sont pas d'accord quant aux doses prescrites : les arguments suivants sont, en effet, en faveur de faibles doses de DDS.

L'argumentation principale étant, qu'à faible dose, l'incidence des poussées réactionnelles est plus faible et le délai de blanchiment ne semble pas influencé.

En 1965, RAMU (44) insiste sur les effets secondaires enregistrés avec des doses différentes de Disulone. Le tableau suivant est extrait de son article (Résultats en % ; les doses sont exprimées en mg par semaine) :

	ADULTES			ENFANTS		
	600 mg	400 mg	200 mg	300 mg	200 mg	100 mg
R.L.	40,6	40,6	15,6	35,7	17,7	25
Névrites	6,3	6,3	3,1	7,1	-	-
Troubles trophiques	3,1	9,4	3,1	7,1	-	-
Iritis	3,1	6,3	3,1	-	-	-
Anémie	6,3	-	-	-	-	-
Troubles psychiques	3,1	-	-	-	-	-

Une analyse de ce tableau nous montre que finalement, même pour 200 mg/semaine, il y a des poussées réactionnelles.

La même année, BROWNE (45) insistait sur le fait que des études devaient être entreprises pour s'assurer que des doses moindres de DDS (50 ou 100 mg 2 fois par semaine) s'avéreraient aussi efficaces à la fois sur le plan de la négativation rapide de la maladie et de la prévention des complications (iritis, ENL, anémie ...).

En 1966, LEIKER et CARLING (46) s'aperçurent fortuitement que des malades qui venaient tous les jours à la consultation et recevaient 500 à 600 mg de DDS par semaine, comparés à des malades moins assi-

dus qui ne recevaient que 200 à 400 mg par semaine, n'avaient pas, au bout de plusieurs années de traitement, d'indices bactériologiques très différents.

Ils ont alors pensé à la possibilité qu'une dose basse de DDS était aussi efficace qu'une dose élevée. Une étude expérimentale a alors été tentée sur un nombre limité de malades.

Des malades lépromateux avec un indice bactériologique élevé furent sélectionnés, puis divisés arbitrairement en trois groupes :

- le 1er recevant 200 mg de DDS/semaine,
- le 2ème " 400 mg de DDS/semaine,
- le 3ème " 800 mg de DDS/semaine.

Ils suivirent l'évolution sur :

- l'indice bactériologique,
- l'indice histologique,
- l'indice morphologique,
- le nombre de poussées réactionnelles.

Dans les groupes 1 et 3, ils notent le même pourcentage de réactions répétées et suivies (jusqu'à 9 réactions chez un même malade dans un délai de 2 mois (?), et ceci chez un malade recevant 100 mg de DDS/semaine).

Ils ne notent pas de différence marquée entre les trois groupes pour l'indice bactériologique. Pour l'indice morphologique, enfin, une diminution plus marquée dans le 2ème groupe (200 mg).

A la suite de cette étude limitée, il semble, d'après les auteurs, que la dose de 200 mg par semaine n'est pas moins efficace que des doses plus fortes et même peut être plus efficace.

Cependant, des conclusions définitives ne peuvent pas être retirées et l'expérience doit être continuée avec un plus grand nombre de malades, sur un délai plus long, avec des doses comprises entre 100 et 600 mg par semaine.

S'appuyant sur ces travaux, un an plus tard, JOHN, PETTIT et REES (6) publient une étude où ils démontrent que :
100 mg de DDS donnée per os, deux fois par semaine, représenterait une dose aussi efficace que la dose standard préconisée empiriquement en 1950 par LOWE (21), et qu'à cette dose l'incidence des erythema nodosum leprosum serait moindre.

Dans leurs travaux effectués en Malaisie, ils ont testé l'activité de 50 mg de DDS donnée 2 fois par semaine, per os, à 20 lépromateux non encore traités.

Les résultats obtenus au bout de 4 mois $\frac{1}{2}$ de traitement furent :

- Sur le plan clinique et sur 6 cas :
  . 4 améliorations notables,
  . 2 modérées, sans qu'interviennent d'épisodes d'erythema nodosum leprosum durant cette période.

- Sur le plan bactériologique, on observa une chute de l'indice morphologique, en moyenne sur 6 cas de 3,4 à 0,75 %, donc l'action anti-bactérienne de la DDS à ces doses semblerait satisfaisante.

Le résultat de l'indice bactériologique montre, au contraire, une augmentation de 20 %, mais les auteurs mettent en doute la fidélité scientifique de cette technique.

- Sur le plan histologique, on observe une chute de 30 %, comparable avec les résultats obtenus avec des doses standards.

Pour soutenir leur hypothèse, JOHN et ses collaborateurs s'appuient sur le dosage de la sulfonémie et l'action de la Sulfone-mère sur l'infection expérimentale du coussinet de la patte de souris, expérience mise au point par SHEPARD (47)(48)(49), qui a montré que la multiplication locale des bacilles de Hansen peut être inhibée par de très faibles doses : "Les résultats chez la souris indiquent que des taux

sanguins moindres peuvent être aussi efficaces ; cela soulève la possibilité d'un traitement nouveau." (50) (51).

Certains léprologues pensent même que la dose utile de Sulfone ne dépend pas, quand on dépasse un certain seuil, de la dose absorbée : la sulfonémie n'augmenterait plus. Donc, selon eux, il serait inutile d'augmenter les doses : une hypothèse émise en faveur de la meilleure action des fortes doses serait qu'il y aurait sans doute stockage de la Sulfone au niveau des lésions (MERKLEN).

En comparant les expériences de SHEPARD sur la souris et celle de WATERS et REES (17) (Nous en rappellerons les conclusions : pour le premier, après un an de traitement continu, il n'y a qu'une minime diminution du nombre total de bacilles, alors qu'au contraire le nombre de bacilles non granuleux diminue en peu de mois ; pour les seconds, on observe une décroissance des bacilles non granuleux de 50 à 10 % en 3 mois de traitement par la DDS, puis jusqu'à 3 % en 6 mois, pour se stabiliser à ce taux par la suite.), bien que les techniques diffèrent, les résultats indiqueraient une évolution comparable dans l'infection expérimentale et chez l'homme.

Or, il faut critiquer ces résultats et surtout l'analogie : en effet, en reprenant l'expérimentation de SHEPARD, on s'aperçoit que la multiplication du bacille de Hansen est limitée et reste localisée au lieu de l'infection, du fait de la réaction immunologique qui limite la croissance logarithmique des bacilles ; l'expérimentation ne reproduit donc pas ce qui se passe en pathologie humaine et, par conséquent, il est difficile de s'appuyer sur cette expérience pour tester l'activité thérapeutique de la DDS.

Pour pallier à cet inconvénient, plus récemment REES a mis au point une nouvelle technique pour diminuer la réaction de défense immunitaire, en inoculant par voie intra-veineuse des bacilles de Hansen

à des souris préalablement irradiées et thymectomisées. Dans ces conditions, la souris développerait une véritable forme lépromateuse (bacillémie). Grâce à cette nouvelle technique, on devrait disposer maintenant d'une méthode expérimentale pour étudier l'activité des différents médicaments antilépreux sur le bacille de Hansen inoculé à la souris.

Les premiers résultats obtenus avec cette nouvelle méthode expérimentale laisseraient penser que les très faibles doses utilisées risquent de créer une accoutumance. Ceci est donc un argument qui va à l'encontre de l'efficacité des faibles doses.

V- COMPLICATIONS EN COURS DE TRAITEMENT.

a)- Poussées évolutives.

Il s'agit souvent de récidives apparues après abandon du traitement par le malade, alors que le bilan était négatif. Il peut aussi s'agir d'une reprise de la maladie à cause d'un traitement devenu insuffisant par épuisement d'action du Sultirène (33).

Une reprise d'activité peut résulter d'une mise en traitement anti-syphilitique : dans un dispensaire où l'on ignorait l'atteinte hansénienne d'un malade et où, pour éviter une réaction d'Herxheimer par la pénicilline, on débuta le traitement par 40 mg de corticoïde, qui déclenchèrent aussitôt une flambée évolutive de la lèpre.

Chaque fois, la remise au traitement ou l'augmentation des doses suffirent à amener une rétrocession des signes cutanés et la négativation bactériologique dans des délais rapides.

b)- Poussées réactionnelles.

Qu'il s'agisse d'Erythema nodosum leprosum, d'Erythème polymorphe, de réaction lépreuse générale avec ou sans poussée névritique, elles sont essentiellement apparues en cours de traitement par la Disulone, souvent alors que la dose ne dépassait pas 75 à 80 mg par jour ; elles furent plus rares avec le Ciba 1906 et avec le Sultirène.

Plusieurs fois, c'est à l'occasion d'une cause intercurrente, d'une infection, d'une grossesse ou de suites de couches (Obs. N° 52, 53), de tentatives de réduction de corticothérapie, qu'une poussée réactionnelle s'est manifestée.

On retrouve donc les notions déjà connues de pouvoir réactogène des médications actives, Disulone,

Sultirène et même Ciba 1906.

D'où l'intérêt de commencer un traitement par le Sultirène moins réactogène, ou par des doses très progressives de Disulone.

De toute façon, dans la majorité des cas, ces poussées réactionnelles n'ont pas nécessité de recourir à un traitement par des corticoïdes et des médications telles que les anti-paludéens, le K-Thrombyl, les antimoniaux, la Thalidomide (55)(56)(57); des petites transfusions de sang ont suffi à tout faire rentrer dans l'ordre rapidement.

c)- Les complications secondaires.

Comme nous l'avons vu au cours de l'analyse de nos observations, si l'amélioration cutanée et bactériologique était assez rapidement satisfaisante, l'amélioration neurologique était de moindre qualité: le traitement a pu éviter l'apparition de signes neurologiques, mais les a fait difficilement disparaître ou seulement rétrocéder quand ils existaient déjà :

1)- C'est surtout chez des malades antérieurement traités qu'ont été notée 7 fois la persistance ou même l'apparition de troubles neurologiques (griffe, amyotrophie, névralgies).

Souvent, des troubles trophiques ont persisté ou se sont aggravés sous traitement ; mais il faut faire la part des infections surajoutées et surtout de l'action des microtraumatismes (accident de travail, des brûlures), chez 7 autres malades.

Enfin, il faut noter certaines complications endocriniennes survenues surtout chez l'homme (gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance..) dont le mécanisme est encore mal élucidé (58).

2)- Chez les malades mis d'emblée à un traitement intensif, les complications neurologiques et trophiques ont été très exceptionnelles et les poussées névritiques observées ont pu assez généralement

être jugulés sans séquelles.

Les complications oculaires demeurent cependant un gros problème, car la thérapeutique semble souvent peu efficace sur les localisations oculaires des formes lépromateuses.

= VI =

C O N C L U S I O N S

Dans les lèpres lépromateuses, l'action de la Sulfone-mère (Disulone) à des doses quotidiennes relativement élevées, dépassant souvent chez l'adulte 100 mg par jour et pouvant atteindre 150 et même 200 mg, sous couvert d'antipaludéen de synthèse (Nivaquine), renforcée éventuellement par l'association de Sulfaméthoxypyridazine (Sultirène), a, dans l'ensemble, donné des résultats favorables:

- délais de blanchiment cutané inférieurs à un an en moyenne (entre 6 et 20 mois) ;

- négativation bactériologique, en un an environ (entre 4 et 24 mois) ;

- quasi-absence de complications secondaires et de séquelles ;

- incidence d'états réactionnels ne semblant ni plus fréquents ni plus graves qu'avec des doses moins élevées.

Si l'on compare ces résultats avec les travaux qui préconisent des doses plus faibles de Sulfone-mère, les délais de blanchiment et de négativation sont nettement plus rapides chez nos malades, permettant : une hospitalisation plus brève et, si le traitement a été suffisamment précoce, moins de risques de complications secondaires et de séquelles ; pour la prophylaxie de la maladie, une suppression plus rapide des possibilités de diffusion du bacille de Hansen.

Des doses trop basses, par crainte de poussées réactionnelles, risquent de faire traîner en longueur le blanchiment et la négativation, voire de créer une

accoutumance, comme ont pu le réaliser les très faibles doses utilisées efficacement dans les lésions hansénienes provoquées très artificiellement dans le coussinet de la patte de souris irradiée et thymectomisée.

Ainsi, il semble que l'on a intérêt à utiliser:

1)- de fortes doses, afin d'obtenir :

- une négativation plus rapide,
- un moindre risque de résistance.

2)- une association médicamenteuse qui, sous couverture de l'action anti-inflammatoire de la Nivaquine, ne paraît pas entraîner plus d'incidents que des traitements plus réduits, et prévient une accoutumance précoce (moins de risque de réactivation par épuisement du délai d'activité).

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

F.-P. MERKLEN

= VII =

B I B L I O G R A P H I E

1- MERKLEN F.-P.- La lèpre maladie du transplanté.- Revue du Praticien, 11-1-1965.

2- LANGUILLON, PERIER - Lépromino-réaction des sujets contacts en Afrique Occidentale. Mitsuda, Fernandez, Mantoux. Technique. Lecture.- Bull. Soc. Path. Exot., 1963, 56.

3- MERKLEN F.-P. et coll.- Redressement du diagnostic par immuno-fluorescence sur bacille de Stefansky, dans quatre cas cliniquement suspects ou même bactériologiquement suspects de lèpre.- Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., Nov.-Déc. 1965, 72, 822-824.

4- MERKLEN F.-P. et coll.- Application de l'immuno-fluorescence sur le bacille de Stefansky au diagnostic sérologique de la lèpre humaine.- Bull. Soc. Path. Exot., Mai-Juin 1965, 58, 332-335.

5- GARD A.- Application de l'immuno-fluorescence sur le bacille de Stefansky au diagnostic sérologique de la lèpre humaine.- Thèse Médecine, Paris, 1966, N° 773.

6- JOHN H.S., PETTIT et REES R.J.W.- Chemiotherapeutic trials in Leprosy. 4-Dapsone (DDS) in low dosage in the treatment of lepromatous leprosy. A demonstration pilot study.- Int. J. Leprosy 1967, 35, 140-148.

7- RIDLEY D.S. and JOPLING W.H.- Classification of leprosy according to imminuty. A five group

system.- Int. J. Leprosy 1966, 34, 255-273.

8- WATERS M.F.R., REES R.J.W. et SUTHERLAND - A study of method used in controlled chemiotherapeutic trials in lepromatous leprosy.- Int. J. Leprosy 1963, 34, 550-551.

9- WATERS M.F.R., REES R.J.W. et SUTHERLAND I.- Chemiotherapeutic trials in leprosy. 5- A study of methods used in clinical trials in LL.- Int. J. Leprosy 1967, 35, 312-335.

10- WATERS M.F.R.- Chemiotherapeutic trials in leprosy. 1- Comparative trial of macrocyclon plus Dapsone, and Dapsone alone in the treatment of lepromatous leprosy.- Int. J. Leprosy 1963, 34, 173-191.

11- WATERS M.R.F. and PETTIT J.H.S.- Chemiotherapeutic trials in leprosy. 2- Comparative trial of Dapsone plus Ditophal (Etisul) and Dapsone alone in the treatment of lepromatous leprosy.- Int. J. Leprosy 1965, 33, 280-296.

12- LONG E.R.- Editorial of International Journal of Leprosy, July-Sept. 1967.- Int. J. Leprosy, 1967, 35, 388-391.

13- DAVEY R.F.- Progress with new antileprosy drugs.- Tofn Kyokai Tokyo 1959, 252-259.

14- DAVEY T.F.- Progress with new antileprosy drugs.- Trans. VIIth Intern. Congress Leprol., Tokyo, 1958.- Int. J. Leprosy 1958, 26, 288-304.

15- RIDLEY D.S.- Therapeutic trials in leprosy using serial biopsies.- Int. J. Leprosy 1958, 29, 45-52.

16- FAGET G.H., POGGE R.C., JOHANSEN F.A., FITE G.L., PREJEAN B.M. and GEMAR F.- Present status of Promin treatment in leprosy.- Int. J. Leprosy 1946, 14, 30-36.

17- WATERS M.F. et REES R.J.W.- Changs in the morphology of Mycobacterium leprae in patients under treatment.- Int. J. Leprosy 1962, 30, 266-277.

18- MONTESTRUC - A la recherche de tests de guérison de la lèpre.- Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56.

19- MONTESTRUC - Bull. Soc. Path. Exot., 1962, 55, 3, 346-352. - 1959, 52, 742-746.

20- MONTESTRUC - Arch. Inst. Pasteur Martinique 1960, 13, 20-25.

21- LOWE J.- Treatment of leprosy with diaminodiphénnyl sulphone by month.- Lancet 1950, 1, 154-160.

22- FLOCH H., LECUILLER A.- Administration massive hebdomadaire de la Sulfone-mère par voie buccale dans le traitement de la lèpre.- Thérapie 1951, 6, 4, 342.

23- PETTIT J.H. et al.- Sulfone resistance in leprosy. An experimental and clinical study.- Lancet, 26 Sept. 1964, 2, 673-674.

24- REES R.J.- Sulphone resistance in leprosy.- Lancet, 7 Nov. 1964, 2, 1011-1012.

25- REES R.J.W.- Drug resistance of Mycobacterium leprae, particularly to DDS. Discussion.- Int. J. Leprosy 1967, 35, 626-637.

26- PETTIT J.H.S., REES R.J.W. and RIDLEY D.S.- Studies on Sulfone resistance in leprosy.- 1- Detection of cases.- 1966, 34, 375-390.

27- LANGUILLON J.- Traitement de la maladie de Hansen par la Sulfamithopyridazine. A propos de 105 cas.- Maroc Médical 1963, 458, 519-524.

28- LANGUILLON J.- Le traitement de la lèpre par les sulfamides retard.- Semaine des Hôpitaux, 41e année, 20 Déc. 1965, N° 53, 8, 3131-3138.

29- SCHNEIDER, LANGUILLON, CLARY - Traitement de la lèpre par un nouveau sulfamide : la sulfamithopyrazine (Premiers résultats).- Bull. Soc. Path. Exot. 1959, 52, 47-52.

30- SCHNEIDER, LANGUILLON, CLARY, BOISSON et PICARD - Traitement de la lèpre par la sulfamithopyrazine employée par voie orale et sous forme de suspensions injectables. (2e note).- Bull. Soc. Path. Exot. 1960, 53, 173-179.

31- GATTI J.C., GARDAMA J.E., BALINA A.M., WILKINSON F.F., AVILA J.J.- Traitement de la lèpre par la sulfamithopyridazine.- Rapport du Congrès International de Léprologie, Rio-de-Janeiro, 1963.

32- SCHNEIDER J., LANGUILLON J.- Les sulfamides retards dans le traitement de la lèpre. Action de l'acétyl-sulfamitho-xypyrazine.- Rapport du Congrès International de Léprologie, Rio-de-Janeiro, 1963.

33- MERKLEN F.P., COTTENOT F. et coll.- Epuisement d'action de la sulfamithoxypyridazine : reprise cutanée d'une lèpre lépromateuse anciennement blanchie.- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1966, 73, 473.

34- PERRIN V.- Traitement de la lèpre par la Diphénylthiourée (Ciba 1906).- Thèse de Méd, Lyon,1965, N° 74.

35- GERMAIN - Chloroquine comme adjuvant dans la lèpre.- Thèse de Méd., Paris, 1958, N° 725.

36- BROWNE S.G.- Toxic effects of prolonged high dose dapsone self medication.- Leprosy Rev., April 1965, 36, 53.

37- FLOCH H.A. et JACOBI J.C.- Les sulfamides à élimination lente dans le traitement de la lèpre.- Afrique Médicale 1967, 53, 561-564.

38- KLEIN - Traitement de la lèpre par les sulfamides.- Thèse Méd., Paris, 1967, N° 333.

39- AGUIAR FILAO J.G., VOROGOW G. et OPROMOLIA D.V.A.- Tentative treatment of lepromatous leprosy with a combination of 3 drugs.- Int. J. Leprosy 1963, 31, N° 4, 545-546.

40- GATTI J.C., GARDAMA J.E., FARINA M.H., BALINA L.M., WILKINSON F.F., BIANCHI O.J. and AVILA J.J.- Primeros en sayos de tratamiento de lepromatosos con association de medicamentos.- Leprologia 1965, 10, 179-183.

41- FLOCH H.A.- Sur la chimio-résistance du BH et le traitement de la lèpre par des associations médicamenteuses.- Bull. Soc. Path. Exot. 1966, 59, 188-192.

42- FAYE I., PRIVAT et BELLOSSI A.- Traitement de la lèpre par sulfones et sulfamides retard. Comparaison des résultats thérapeutiques sur 100 cas.- Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Fr. 1968, 13, 1, 119-124.

43- SCHULZ E.J. et Al.- Treatment of leprosy with a combination of injectable thiambutosine (Ciba 1906), Streptomycin and INH.- Leprosy Rev., Jan. 1966, 37, 47-48.

44- RAMU G. et RAMANUJAM K.- Lower dosage sulphone regimen in leprosy.- Leprosy in India 1965, 37, 293-299 (Supp. N° 3A).

45- BROWNE S.G.- Low dose oral dapsone. Interim report.- Leprosy in India 1965, 37, 299-302 (Supp. N° 3A).

46- LEIKER D.L. et al.- Low dosage of DDS.- Leprosy Rev., Jan. 1966, 37, 27-29.

47- SHEPARD C.C. et al.- Sensitivity of Mycobacterium leprae to low levels of 44' diaminodiphenyl sulfone.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 122, 893-896.

48- SHEPARD C.C.- Activity of repository sulfones against Mycobacterium leprae in mice.- Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1967, 124, 430-433.

49- SHEPARD C.C. and CHANG Y.T.- Effect of several antileprosy drugs on multiplication of human leprosy bacilli in foot pads of mice.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 109, 636-638.

50- REES R.J.W.- Recent bacteriologic, immunologic and pathologic studies on experimental human leprosy in the mice foot pad.- Int. J. Leprosy 1965, 33, Suppl., 646-657.

51- REES R.J.W.- Recent applications of experimental human leprosy in the mouse foot pad.- Leprosy in India 1965, 37, 137 (Suppl. N° 3A).

52- SHEPARD C.C. et Al.- Effect of DDS on established infections with Mycobacterium leprae in mice.- Int. J. Leprosy 1967, 35, 52-57 - 1967, 35, 616-623.

53- MUKHERJI A. and SIRCAR A.K.- Experimental human leprosy in the foot pad of mice.- Leprosy Rev. Janv. 1966, 37, 1, 39-40.

54- PETTIT J.H. et Al.- The etiology of ENL.- Int. J. Leprosy 1967, 35, 1-10.

55- SHESKIN J.- Further observation with thalidomide in lepra reaction.- Leprosy Rev., Oct. 1965, 36, 183-187.

56- CONVIT Jacinto, M. SOTO Jose and SHESKIN J.- Thalidomide therapy, in the lepra reaction.- Int. J. of Leprosy 1967, 37, 446-451.

57- HOGERZEIL L.M. and Al.- Experiences with Thalidomide in 2 patients with acute LL reactions.- Med. T. Geneesk., 24 Sept. 1966, 110, 1722-23.

58- JOB C.K. and al.- Gynecomastia in leprosy.- Leprosy Rev., Jan. 1967, 38, 45-48.